

**DD 288311**  
**1435.012us1**

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv. 008742151

WPI Acc No: 1991-246167/199134 XRAM Acc No: C91-106889

**Prodn. of controlled release compsns. - comprises combining biologically active cpd., esp. pharmaceutical or agrochemical, with poly-anhydride contg. ester, amide or urethane bonds**

Patent Assignee: FR-SCHILLER-UNIV JENA (UYJE )

Inventor: HARTMANN M; KNIPS C; PINTHER P; SCHULZ V

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

**Patent Family:**

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

DD 288311	A	19910328	DD 333597	A	19891016	199134 B
-----------	---	----------	-----------	---	----------	----------

Priority Applications (No Type Date): DD 333597 A 19891016

**Abstract (Basic): DD 288311 A**

Prodn. of controlled release compsns. comprises combining a biologically active cpd. with a polyanhydride (IA-IC) by film-forming, granulating or melting. R = 1-8C alkylene, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; m = 2 or 3; X = 2-8.

When the compsns. are prepd. by melting, this is carried out at 50-180 deg.C and 5-20 deg.C above the m.pt. of the polyanhydride. Alternatively, the polyanhydride, esp. when R is an oxyalkylene gp., can be dissolved in a solvent, pref. a chlorinated hydrocarbon, and the compsn. can be obtd. by film formation, spray drying or pptn.. Pref. compsns. contain 1-60 wt.%, esp. 10-30 wt.%, of biologically active cpd..

USE/ADVANTAGE - Used esp. in the pharmaceutical industry and in agriculture. Degradation of the polymer matrix, which is by hydrolytic and/or enzymatic surface erosion, is constant and gives zero order release of the active ingredient. The rate of release is not dependent on the nature of the active ingredient as in the case of diffusion-controlled release systems and, further, the matrices break down to small degradation products with less residue problems, in contrast to those of DE3632251. (4pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: PRODUCE; CONTROL; RELEASE; COMPOSITION; COMPRISE; COMBINATION; BIOLOGICAL; ACTIVE; COMPOUND; PHARMACEUTICAL; AGROCHEMICAL; POLY; ANHYDRIDE; CONTAIN; ESTER; AMIDE; URETHANE; BOND

Derwent Class: A23; A26; A96; A97; B07; C03

International Patent Class (Additional): A01N-025/10; A61K-009/22;

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 288 311 A5

5(51) A 01 N 25/10  
A 01 N 25/22  
A 61 K 9/22  
B 01 J 4/02  
C 08 G 67/04  
C 08 L 73/02

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 01 N / 333 597 1	(22)	18.10.89	(44)	28.03.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71)	siehe (73)
(72)	Schulz, Volker, Dr.; Hartmann, Manfred, Prof. Dr.; Pinther, Peter, Dr.; Knips, Cornelia, DE
(73)	Friedrich-Schiller-Universität Jena, August-Bebel-Straße 4, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur gesteuerten Freisetzung von biologisch aktiven Verbindungen

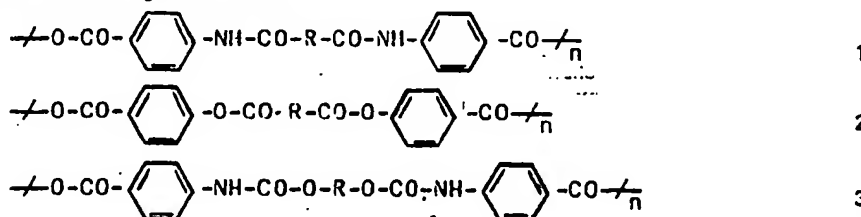
(55) Poly(anhydride), physikalische Kombination; biologisch aktive Verbindung; Amidbindung; Esterbindung; Urethanbindung; Oberflächenerosion; Wirkstofffreisetzung; Filmbildung; Granulieren; Schmelzpressen  
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur gesteuerten Freisetzung von biologisch aktiven Verbindungen aus physikalischen Kombinationen mit Poly(anhydriden). Eine Anwendung ist vorrangig in der Pharmazie und der Landwirtschaft möglich. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß physikalische Kombinationen aus biologisch aktiven Verbindungen und Poly(anhydriden) mit Alkyl- und Oxyalkylgruppen und zusätzlich spaltbaren Amid-, Ester- oder Urethanbindungen im Polymerrückgrat durch Filmbildungs-, Granulier- oder Schmelzprozesse hergestellt werden und bei folien- bzw. scheibenförmigen Probestkörpern unter hydrolytischen und/oder enzymatischen Bedingungen durch Oberflächenerosion eine konstante Wirkstofffreisetzung erreicht wird. Eine Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit wird durch die Variation von Strukturgliedern und Molmasse erreicht.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

# **Patentansprüche:**

1. Verfahren zur gesteuerten Freisetzung von biologisch aktiven Verbindungen, gekennzeichnet dadurch, dass physikalische Kombinationen aus biologisch aktiven Verbindungen und Poly(anhydriden) mit Alkyl- und Oxyalkylengruppen und zusätzlich spaltbaren Amid-, Ester- oder Urethanbindungen im Polymerrückgrat (Formel 1-3) durch Filmbildungs-, Granulier- oder Schmelzprozesse hergestellt werden und bei follen- bzw. scheibenförmigen Probekörpern unter hydrolytischen oder enzymatischen Bedingungen durch Oberflächenerosion eine konstante Wirkstofffreisetzung erreicht wird.



worin R eine  $C_{1-8}$  Alkylengruppierung oder eine  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  Gruppe oder  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_m-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  mit  $m = 2, 3$  oder  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  mit  $2 \leq x \leq 8$  oder  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß physikalische Kombinationen durch Schmelzpressen von Mischungen aus den erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydriden) und biologisch aktiver Verbindung bei Temperaturen zwischen 50 und 180°C hergestellt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die biologisch aktive Verbindung und insbesondere die erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydride) mit Oxyalkylengruppen als aliphatischen Rest R in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in chlorierten Kohlenwasserstoffen gelöst und nachfolgend durch Filmgießen, Sprühtrocknen oder durch Fällverfahren in die feste physikalische Kombination gebracht wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die physikalische Kombination 1-50 Ma.-%, vorzugsweise 10-30 Ma.-%, der biologisch aktiven Verbindung enthält.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit biologisch aktiver Verbindungen aus den erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydriden) durch Variation des Restes R im Polymer gesteuert wird.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit biologisch aktiver Verbindungen aus den erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydriden) durch den Einbau zusätzlicher Amid-, Ester- oder Urethanbindungen gesteuert wird.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit biologisch aktiver Verbindungen durch die Molmasse der erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydride) gesteuert wird.

## **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur gesteuerten Freisetzung von biologisch aktiven Verbindungen aus Kombinationen mit Polymeren. Eine Anwendung ist vorrangig in der Pharmazie und der Landwirtschaft möglich.

## **Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Die physikalische Fixierung von biologisch aktiven Verbindungen an und in Polymere verfolgt das Ziel der gesteuerten Freisetzung der bioaktiven Komponente am Wirkort. Besonderes Interesse finden hierfür bioabbaubare Polymere, die durch Hydrolyse oder auf enzymatischem Weg zu niedermolekularen Spaltprodukten abgebaut werden. Als solche biologisch abbaubaren Trägermaterialien für Wirkstoffe wurden hauptsächlich Polyester, Polyamide, Polyacetale (J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed. 18 [1980] 293), Polyorthoester, Polyorthocarbonate und Polyamidacetale (Pollimo 4/1 [1980]) untersucht.

Diesbezüglich ist der internationale Bearbeitungsstand für Polymere und Copolymere aus aliphatischen Hydroxycarbonsäuren insbesondere Polykondensate aus Glykol und Milchsäure am weitesten fortgeschritten (Drug Carriers in Biology and Medicine, Academic, London (1978) 237). Diese relativ hydrophilen Polymeren erodieren jedoch nach einem homogenen Mechanismus (Biomaterials 2 (1981) 216), wobei zuerst die amorphen Regionen hydrolysiert werden. Dagegen zeigen Poly(anhydride) mit entsprechenden aliphatischen und aromatischen Struktureinheiten den Vorzug einer heterogenen Erosion, die eine gesteuerte Wirkstoffabgabe 0. Ordnung ermöglicht. In vielen Fällen ist eine gute Übereinstimmung zwischen Abbaugeschwindigkeit der Matrix und Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes zu beobachten (J. Biomed. Mat. Res. 19 (1985) 941, J. Biomed. Mat. Res. 20 (1986) 51, J. Controlled Release 5 (1987) 13, J. Appl. Polym. Sci. 35 (1988) 755).

Da Poly(anhydride) mit überwiegend aromatischen Strukturgliedern aufgrund ihrer geringen Löslichkeit nur durch Schmelzpressen bei teilweise relativ hohen Temperaturen verarbeitet sind, erfolgte eine Modifizierung der Polymerstruktur durch den Einbau von Oxyalkylengruppen (DE 3032251 A 1). Nachteilig ist bei diesen Poly(anhydriden), daß Alkyl- bzw. Oxyalkylengruppen über die relativ stabilen Etherbindungen mit den aromatischen Gliedern verbunden sind und so ein weiterer Abbau in kleinere Spaltprodukte erschwert ist.

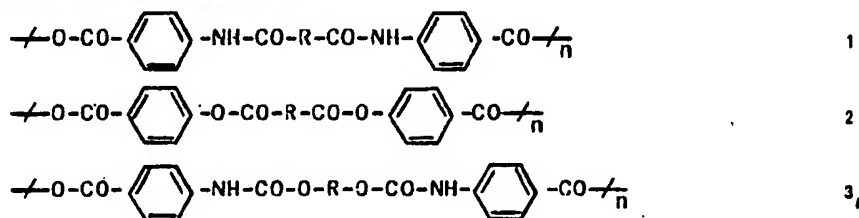
### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in einem Verfahren, biologisch aktive Verbindungen aus Kombinationen mit Polymeren gesteuert freizusetzen, wobei das Polymer in kleine Spaltprodukte abgebaut wird.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, biologisch aktive Verbindungen aus Kombinationen mit Polymeren gesteuert freizusetzen, wobei die Polymermatrix in kleine Spaltprodukte abgebaut werden soll.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß physikalische Kombinationen aus biologisch aktiven Verbindungen und Poly(anhydriden) mit Alkyl- und Oxyalkylengruppen und zusätzlich spaltbaren Amid-, Ester- oder Urethanbindungen im Polymerrückgrat (Formel 1 bis 3) durch Filmbildungs-, Granulier- oder Schmelzprozesse hergestellt werden und unter hydrolytischen oder enzymatischen Bedingungen bei follen- bzw. scheibenförmigen Probekörpern durch Oberflächenerosion eine konstante Wirkstofffreisetzung erreicht wird.



worin R eine C<sub>1-8</sub> Alkylengruppierung oder eine

---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---O---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---Gruppe oder

---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---O---(CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---O)<sub>m</sub>---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>--- mit m = 2, 3 oder

---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---O---(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>---O---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>--- mit 2 ≤ x ≤ 8 oder

---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>---O---CH(CH<sub>3</sub>)---CH<sub>2</sub>---O---CH<sub>2</sub>---CH<sub>2</sub>--- ist.

Die Herstellung der physikalischen Kombinationen durch Schmelzpressen von Mischungen aus den erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydriden) mit biologisch aktiven Verbindungen erfolgt bei Temperaturen zwischen 50–180°C jeweils 5–20°C oberhalb des Schmelzpunktes der Poly(anhydride).

Aufgrund ihrer guten Löslichkeit eignen sich insbesondere die erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydride) mit den Oxyalkylengruppen als aliphatischen Rest R zur Herstellung von physikalischen Kombinationen mit biologisch aktiven Verbindungen durch Auflösen beider Komponenten, insbesondere in chlorierten Kohlenwasserstoffen und nachfolgendem Ausfällen in einem für das Poly(anhydrid) Nichtlösungsmittel wie z. B. Hexan. In Abhängigkeit von der Art der biologisch aktiven Verbindung kann die physikalische Kombination 1 bis 60 Ma.-% davon aufnehmen, vorzugsweise 10–30 Ma.-%. Unter hydrolytischen und/oder enzymatischen Bedingungen werden die erfindungsgemäß eingesetzten Poly(anhydride) unter Spaltung der Anhydridgruppierung (und/oder der Amid-, Ester- und Urethanbindung zu niedermolekularen Verbindungen) abgebaut. Der Abbau erfolgt dabei nach einem heterogenen Erosionsmechanismus an der Oberfläche der Probekörper. Die Abbaugeschwindigkeit der Poly(anhydrid)matrix ist somit gleich der Freisetzungsgeschwindigkeit der biologisch aktiven Verbindung und läßt sich durch Variation des Restes R, den zusätzlich eingebauten Ester-, Amid- und Urethangruppen und der Molmasse steuern.

Mit Verlängerung der Alkylengruppe sinkt die Abbaugeschwindigkeit der biologisch aktiven Verbindung, während durch Einführung von Ethergruppierungen eine Beschleunigung von Abbau und Freisetzung erfolgt. Weiterhin wird der Poly(anhydrid)abbau und die Freisetzung der biologisch aktiven Verbindung mit steigender Molmasse verlangsamt. Außerdem haben die Versuchsbedingungen einen Einfluß auf das Erosionsverhalten. Mit steigendem pH-Wert der Hydrolyse und Erhöhung der Temperatur nimmt die Geschwindigkeit des Masseabbaus zu. Infolge der reinen Oberflächenerosion sind die erfindungsgemäßen physikalischen Kombinationen aus den Poly(anhydriden) mit Alkyl- oder

Oxyalkylenresten R und zusätzlichen Amid-, Ester- und Urethanbindungen besonders geeignet, um die biologischen aktiven Verbindungen mit einer konstanten Geschwindigkeit abzugeben.

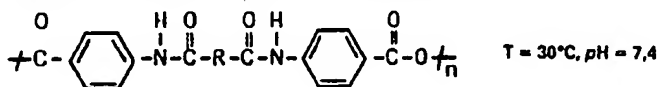
Im Gegensatz zur diffusionskontrollierten Freisetzung der biologisch aktiven Verbindungen aus Polymeren ist hier die Freisetzungsgeschwindigkeit nahezu unabhängig von der Art der bioaktiven Verbindung und wird von der Erosionsgeschwindigkeit des Poly(anhydrids) bestimmt. Ein weiterer Vorteil ist, daß durch die zusätzlichen Amid-, Ester- und Urethanbindungen ein Abbau der Poly(anhydrid)matrix zu kleinen Spaltprodukten und damit eine Verringerung der Rückstandsbelastung gewährleistet ist.

#### Ausführungsbeispiel

##### Herstellung und hydrolytischer Abbau von Poly(anhydrid)formkörpern

100–200 mg Poly(dicarbonsäure-bis(4-carboxyanilid)anhydrid) werden in eine Schmelzpressapparatur gegeben und innerhalb von 10 Minuten 5–20°C oberhalb des Schmelzpunktes des jeweiligen Poly(anhydrids) zu Scheiben mit einem Durchmesser von 18 mm gepreßt. Die Formkörper werden anschließend in ein thermostatisches Hydrolysegefäß gegeben, welches eine wäßrige Pufferlösung mit pH 7,4 enthält. Die Abbauprobe werden bei 30°C und Magnetrührung durchgeführt. In bestimmten Zeitabständen wird die Probe entnommen, im Gebläsetrockenschrank bei 40°C getrocknet und der Masseverlust durch Wägung bestimmt. Aus dem linearen Bereich der Abbaukurve wird die Erosionsgeschwindigkeit ermittelt.

Tabelle: Abbaugeschwindigkeit von Poly(dicarbonsäure-bis(4-carboxyanilid)anhydriden)



Nr	R	M <sub>n</sub> [g/mol]	T <sub>g</sub> [°C]	Schmp. [°C]	Geschwindig- keitskonstante [mg/h · cm <sup>2</sup> ]
1	---CH <sub>2</sub> ---	5200	58	177	0,90
2a	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ---	10800	75	124	0,22
2b	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ---	6800	50	122	0,38
3a	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---	12400	95	169	1,8
3b	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---	5800	35	83	2,0
3c	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---	4300	34	81	3,6
4	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---	3800	35	88	0,38
5	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---O---(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ---	4800	28	50	4,7

##### Freisetzung biologisch aktiver Verbindungen:

100–300 mg Poly(dicarbonsäure-bis(4-carboxyanilid)anhydrid) (Tabelle, Nr. 2b) werden mit der biologisch aktiven Modellverbindung 4-Nitroanisol bzw. dem Herbizid B: murcon, die in einer Konzentration von 10 Ma.-% eingesetzt werden, verrieben, zu Scheiben mit einem Durchmesser von 18 mm gepreßt und einer wäßrigen Pufferlösung bei pH 7,4 und 30°C ausgesetzt. Gleichzeitig zur Bestimmung des Masseverlustes der Poly(anhydrid)matrix erfolgt eine UV/VIS-spektroskopische Konzentrationsbestimmung des 4-Nitroanisols in der Freisetzungslösung. Aus der Abbildung wird ersichtlich, daß Polymerabbau und Freisetzung der Modellverbindung mit gleicher Geschwindigkeit ablaufen. Ein Vergleich der Erosionsgeschwindigkeit der Poly(anhydrid)matrix für die Kombination mit 4-Nitroanisol (K = 0,37 mg/h · cm<sup>2</sup>) zeigt, daß der Abbau nicht von den niedermolekularen biologisch aktiven Verbindungen beeinflusst wird.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**